



DEUTSCHES
PATENTAMT

21 Aktenzeichen: P 44 34 883.5
22 Anmeldetag: 29. 9. 94
43 Offenlegungstag: 31. 8. 95

06

DE 44 34 883 A 1

30 Innere Priorität: 32 33 31

24.02.94 DE 44 06 041.6

71 Anmelder:

Fiedler, Stefan, 10115 Berlin, DE; Voigt, Andreas,
10115 Berlin, DE; Fuhr, Günter, 10115 Berlin, DE

74 Vertreter:

Leonhard, R., Dipl.-Ing.; Olgemöller, L., Dipl.-Chem.
Dr.rer.nat.; Fricke, J., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.,
Pat.-Anwälte, 80331 München

72 Erfinder:

Fiedler, Stefan, 10115 Berlin, DE; Voigt, Andreas,
10115 Berlin, DE; Schnelle, Thomas, 10115 Berlin,
DE; Fuhr, Günter, 10115 Berlin, DE; Müller, Torsten,
10115 Berlin, DE; Hagedorn, Rolf, 10115 Berlin, DE;
Hornung, Jan, 10115 Berlin, DE; Glasser, Henning,
10115 Berlin, DE; Wagner, Bernd, 14199 Berlin, DE

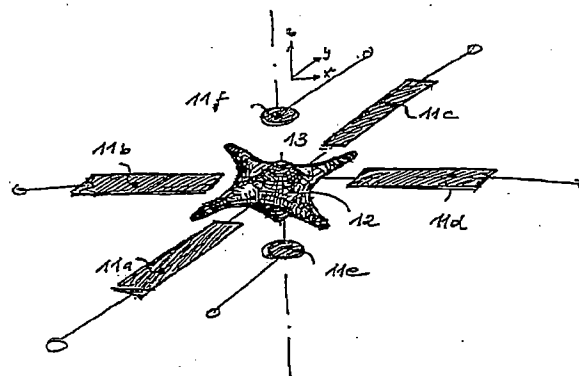
56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE 31 15 725 C2
DE 37 35 397 A1
WO 89 10 786

Derwent Abstracts: Ref. 82-19618 E/10 zu SU 823242;

54 Formen von Mikropartikeln in elektrischen Feldkäfigen

57 In einer Flüssigkeit suspendierte Mikropartikeln oder Tropfen einer nicht mischbaren anderen Flüssigkeit werden in einer räumlichen Elektrodenanordnung (11a, 11b, 11c, 11d, 11e, 11f) einer Größe im Mikrometer- oder Submikrometerbereich mittels hochfrequenter elektrischer Felder in ihrer Geometrie geformt und danach über bekannte chemische Bindungsverfahren oder mit physikalischen Methoden verfestigt. Anordnung, Geometrie und Ansteuerung der Elektroden bestimmen die Form der Teilchen. Die Teilchen selbst müssen eine kleinere Leitfähigkeit und/oder relative Dielektrizitätskonstante als die sie umgebende Lösung aufweisen. Teilweise läßt sich das nur bei bestimmten Frequenzen im KHz- und MHz-Bereich erreichen, die sich aus den passiven elektrischen Eigenschaften der Teilchen und der Umgebungslösung bestimmen lassen. Die Teilchen oder Tröpfchen werden dann von den Elektroden weggedrückt, so daß sie ohne Berührung einer Oberfläche in freier Lösung geformt und verfestigt werden können. Damit wird es möglich, Teilchen von Mikrometer- und Submikrometergröße räumlich zu gestalten, wie sie beispielsweise in der Chromatographie, Affinitätsbiochemie, Medizin aber auch für technische Filtersysteme benötigt werden.



DE 44 34 883 A 1

Die Erfindung betrifft 3-dimensionale Mikroelektrodenanordnungen und Verfahren, um suspendierte Teilchen (Partikeln, Phasen) oder Tropfen einer Flüssigkeit in elektrischen Feldern, vorzugsweise Hochfrequenzfeldern, zu formen und unter Feldeinfluß zu verfestigen. Sie betrifft auch Verwendungsmöglichkeiten der geformten Teilchen.

Zahlreichen Trenntechniken in der Chemie, Medizin oder Biotechnologie liegt das Durchströmen gepackter Volumina von als Filter oder Träger mit erweiterter Funktion dienenden kleinen Partikeln zu Grunde. Verbreitete Anwendung finden dabei z. B. in der Chromatographie sphärische Gelpartikeln (z. B. Sephadex), irreguläre Granulate (Aktivkohlen, Harze, Mischoxide), Extruder-Komprimat (Molsiebe, Katalysatoren) oder Fasern und Hohlfasern (Ullmanns Encyclopedia of Industrial Chemistry, Vol A21, 305—428 (1992) VCH-Publishers Cooperation, sowie eben da Vol B3, 10-1 bis 10—44 (1992)). Auf Grund der für sphärische Mikropartikeln in Abhängigkeit ihrer Größe charakteristischen Lichtbrechungseigenschaften werden solche auch in der Farberstellung breit angewendet (z. B. Latex oder mikrosphärische Gläser in lichtreflektierenden Anstrichen). Um bei gegebenem Packungsvolumen immer größere Oberflächen für die Wechselwirkung mit der durchströmenden Flüssigkeit, Gas oder Suspension zu erreichen, werden einerseits immer kleinere Dimensionen (Mikrometerbereich, Submikrometerbereich) der Partikeln angestrebt (Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, Vol. 15, 470—493 (1981) J. Wiley & Sons, New York), oder wird Wert auf ein definiertes Größenspektrum — bis hin zu monodispersen homogenen Gemischen gelegt.

Die Größe der im Mikrometer- und Submikrometerbereich ausschließlich sphärischen Endprodukte läßt sich allein durch die Verfahrensbedingungen der Herstellung streng festlegen oder aber durch nachträgliche Klassierungen einstellen. Letzteres trifft für alle aus Zerkleinerungstechnologien stammenden irregulären Partikeln, jedoch nicht für ihre Form zu. Die Form der Mikropartikeln ergibt sich allein aus der Technologie ihrer Herstellung und ist für alle in Rührreaktoren hergestellte polymeren Materialien und die genannten Gläser durch die Schmelztechniken auf Mikrosphären (Kugeln) begrenzt. Einer gewissen Regelung unterwerfen sich allein die mikrokristallinen Materialien, wobei sich die zu erzielenden Formen aus der Abbildung der stoffspezifischen Kristallebenen ergeben und damit wiederum eingeschränkt sind.

Für viele Anwendungszwecke (Chromatographie, Farberstellung, Medikamentenherstellung etc.) wäre es sehr vorteilhaft, in ihrer Geometrie in weiten Grenzen bestimmbare und reproduzierbar herstellbare Mikropartikeln zu besitzen, die z. Z. jedoch nur in Einzelfällen mit ausreichender Variabilität der Geometrie und Struktur herstellbar sind.

Daß elektrische Felder zum Sammeln von Partikeln und Zellen in flüssigen Medien genutzt werden können, wurde von POHL bereits 1978 in einer Monographie beschrieben (POHL, H.P., Dielectrophoresis, Cambridge Press, Cambridge 1978). Er und nachfolgende Autoren (z. B. T.B. JONES, J. Electrostatics 18, 55—62 (1986) u. a.) nutzten dafür zumeist makroskopische Elektrodenanordnungen. Ein Formen von Körpern war unter diesen Umständen nicht möglich.

Einen entscheidenden Schritt bedeutete die Entwick-

lung von hochfrequenten Feldkäfigen auf der Basis von Mikroelektroden, die mit den Technologien der Halbleiterherstellung produziert wurden (T.SCHNELLE et al. Biochim.Biophys.Acta 1157, 127—140 (1993)). Sie dienten dem Fangen und der Manipulation von Zellen und kleinsten Teilchen in Mikrokanal- und Reaktionssystemen und basieren auf den makroskopischen Feldkäfigen, wie sie aus der Elementarteilchenphysik bekannt sind (W.PAUL et al., Forschungsberichte des Wirtschaftsministeriums Nordrhein-Westfalen, Nr. 145 und Nr. 450 (1958)). Es konnte auch gezeigt werden, daß kleine Partikeln, wie z. B. Latexkugeln einer Größe von einigen Mikrometern; z. B. 3.4 µm oder 9.9 µm) in freier Lösung mittels negativ dielektrophoretischer Kräfte zu Aggregaten gesammelt werden und daß diese je nach Ansteuerung des Feldes eine andere Form annehmen (G.FUHR et al. Biochim.Biophys.Acta 1108, 215—223 (1992)). Nach Abschalten des Feldes zerfallen dieses Gebilde jedoch.

Gegenüber dem Stand der Technik liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, Mikropartikeln und/oder Flüssigkeitstropfen in einer Umgebungslösung mittels elektrischer Felder so zu sammeln und dauerhaft zu verformen. Das wird mit der technischen Verfahrenslehre des Anspruchs 1 erreicht. Ebenso erreicht dies die Vorrichtung gemäß Anspruch 39 zur Durchführung des Verfahrens. In dem Verfahren und der Vorrichtung könne Viren oder Makromoleküle verwendet werden (Anspruch 21). Die Ausgangsprodukte finden vorteilhafte Einsatzgebiete in den technischen Gebieten der Ansprüche 20, 22, 23. Auch können sie als Partikel für Filtersysteme, als Partikel für chromatografische Trenntechnik verwendet werden.

Auch nach dem Abschalten des Feldes und Entnehmen aus dem Feldkäfig behalten die mikrokraftgeformten Gebilde ihre Form weitgehend bei und können ähnlich oder wie ein Festkörper behandelt werden.

Die abhängigen Ansprüche ergänzen die abstrakten — von Anspruch 1, 39 in tragenden Merkmalen umrissenen — Gedanken der elektrisch steuerbaren Formung eines Partikelaggregates oder einer Flüssigkeitsmenge mit Hilfe von dreidimensional angeordneten Mikroelektroden und der chemischen und/oder physikalischen Verfestigung des Gebildes unter Feldeinfluß.

Mittels im Mikrometer- oder Submikrometerbereich (unterhalb 1 µm) 3-dimensional angeordneten, einen mit einer Flüssigkeit füllbaren Reaktionsraum umschließenden, jedoch diesen nicht vollständig begrenzenden, Mikroelektroden, werden starke elektrische Feldgradienten gebildet, die einen Feldkäfig bilden. In diesem Feldkäfig lassen sich bei Applikation von Signalfrequenzen im kHz- bis GHz-Bereich Mikropartikeln oder Flüssigkeitstropfen einer zweiten oder mehrerer, mit der ersten nicht oder nur teilweise mischbaren Flüssigkeit fangen und/oder zu größeren Gebilden vereinigen. Die Teilchen oder Tropfen haben eine niedrigere Leitfähigkeit und/oder relative Dielektrizitätskonstante im Vergleich zum Umgebungsmedium. Sie werden dann von den Elektroden auch bei Wechselstrombeschaltung abgestoßen (negative Dielektrophorese) und sammeln sich in Feldminima, die in der Regel in der freien Lösung liegen. Dort nehmen die Partikelaggregate oder Tropfen je nach Amplitude, Frequenz und Phasenlage der Wechsignale, aber auch in Abhängigkeit von der Geometrie und Lage der Elektroden steuerbare Formen an.

In Ausnahmefällen (extrem wenig leitfähige Flüssigkeiten) werden niedrige Frequenzen bzw. Gleichstrom

verwendet.

Erfindungsgemäß wird unter der Wirkung der Felder die Aggregation sowie Vermehrung der Partikeln oder die Verfestigung von Tropfen induziert, was auf chemischem Weg (z. B. Polymerisation, Zwei- oder Mehrkomponentensysteme) oder physikalischem Weg (z. B. Abkühlen, Kristallisation) erfolgen kann. Da das gebildete Partikel keine Elektrode berührt, sondern durch das Feld frei in der Umgebungslösung schwebend gehalten wird, kann es nach Formung und Verfestigung leicht aus dem Elektrodenraum entnommen werden.

Mit der Erfindung können entsprechende Partikeln auch im Submikrometerbereich (kleiner 1 μm) geformt werden. Die Größe der Teilchen hängt vor allem von der Ausführung (Geometrie, Anordnung) der sie formenden Elektroden ab. Für entsprechend kleine Teilchen müssen die Elektroden ebenfalls entsprechend klein (im Submikrometerbereich) liegen. Die Elektroden können allerdings um den Faktor 2 bis 10 größer sein als das zu formende Teilchen. Sie können auch entsprechend beabstandet sein. Je kleiner die Geometrie der Elektroden gewählt ist, desto geringer ist die Gefahr von Elektrolyse oder Elektrodenauflösung, so daß auch mit sehr leitfähigen Umgebungslösungen (beispielsweise Saugerzellkulturen) gearbeitet werden kann. Vorteilhaft tritt hinzu, daß die auftretende Wärme besser abgeführt werden kann.

Es wird damit möglich, lebende Zellen in hochleitfähigen Medien, wie tierischen Zellkulturmedien, zu Homodern Hetero-Aggregaten zu formen oder zu umhüllen.

Wenn mehrere Feldkäfigsysteme nebeneinander angeordnet (aneinandergereiht) werden, lassen sich auch kompliziert vernetzte und langgestreckte oder Filigran einen Raum durchsetzende Teilchensysteme erzeugen (Anspruch 40).

Die Elektroden können mit Techniken der Halbleiterherstellung erzeugt werden (Anspruch 11). Sie sind zumeist flach und auf einen Träger elektroplatiert. Eine verwendbare Dicke ist 0,5 μm , verwendbare Träger sind z. B. Quarzglas oder Halbleitermaterialien. Der dreidimensionale Zusammenbau kann durch Mikromanipulatoren erfolgen.

Stehen die Elektroden nur in einem kleinen Bereich mit der Teilchensuspension (Umgebungslösung) in direktem Kontakt (Anspruch 8), können hochleitfähige Lösungen/Suspensionen verwendet werden (z. B. die physiologische Nährlösung DMEM).

Bei geringen Leitfähigkeiten der Lösung und bei größeren Elektroden können diese auch ganz bedeckt sein (Anspruch 9).

Typische Abmessungen der Partikeln oder dispergierten Phasen liegen in wenigstens zwei Dimensionen (Größenordnungen) von Mikrometer- oder im Submikrometerbereich.

Bevorzugte Ausführungsbeispiele der Erfindung werden nachfolgend unter Bezugnahme auf die beiliegenden Figuren näher erläutert.

Fig. 1 veranschaulicht die Partikelformung und eine mögliche Anordnung von Elektroden 11. Im dargestellten Beispiel sind die Elektroden in drei Ebenen angeordnet. In der obersten Ebene befindet sich die Elektrode 11f, darunter in einer Quadrupolanordnung die Elektroden 11a, 11b, 11c und 11d und in der unteren Ebene die Elektrode 11e. Die räumliche Anordnung der Elektroden 11 bildet einen Reaktionsraum.

Die Elektroden 11e und 11f werden mit einer Wechselspannung $u_x(t)$ beaufschlagt, an die Elektroden 11a bis 11d wird ein rotierendes Feld ($u_y(t)$, $u_z(t)$) angelegt.

Entweder über Zuführungskanäle oder seitlich zwischen die Elektroden kann eine Flüssigkeit 13 (im folgenden "Umgebungslösung" genannt) eingespült werden, in der sich kleine Partikeln, Zellen oder Gasblasen oder Tröpfchen einer weiteren flüssigen Phase suspendieren lassen. Durch geeignete Wahl der Dielektrizitätskonstante und/oder der spezifischen Leitfähigkeit der Partikeln 12 und der Umgebungslösung 13 kann erreicht werden, daß abstoßende Polarisationskräfte auftreten (immer dann, wenn die Leitfähigkeit oder die Dielektrizitätskonstante der Partikeln bei einer gegebenen Frequenz kleiner als die der Umgebungslösung ist). Die Teilchen oder Tropfen 12 werden dann bei Feldstärken größer 1 kV/m in den Zentralteil des Reaktionsvolumens 13 ("Reaktionsraum") fokussiert und je nach Ansteuerungsart der Elektroden 11 zu einem nicht sphärischen Körper 12 verformt, der diese Form bei Anlassen des Feldes auch beibehält.

Hat der Körper die gewünschte Größe und Form erreicht, wird über einen chemischen Vorgang (z. B. Photopolymerisation) oder physikalischen Prozeß (z. B. Abkühlung) der geformte Körper gehärtet und anschließend aus dem Reaktionsraum ausgespült. Nachdem die Abmessungen der Elektroden 11 und ihr Abstand im Mikrometer und vor allem auch Submikrometerbereich gewählt werden, entstehen geformte Mikropartikeln 12 einer Größe in eben diesem Bereich.

Fig. 2 veranschaulicht verschiedene Formen von Mikropartikeln, wie sie in Feldkäfigen erzeugt werden können. Eine Spindel 21 entsteht, wenn 11f und 11e nur schwach angesteuert werden (geringere Amplitude als an 11a bis 11d). Ein herzförmiges Gebilde 22, ist z. B. erreichbar durch Amplitudenerhöhung an der Elektrode 11b. Eine an den Flächen eingedellte Scheibe, ähnlich der Form eines menschlichen Erythrocyten (rotes Blutkörperchen), wird durch Erhöhung der Amplitude an 11e und 11f gegenüber 11a bis 11d und geringerem ursprünglichem Materialeinsatz erhalten. Ein Senken der Amplitude an 11e, 11f ergibt das in Fig. 1 gezeigte Partikel 12. Die jeweils besonders hervorgehobenen Kräfte F_x , F_y , F_z sind entsprechend dem Koordinatensystem der Fig. 1 eingezeichnet.

Fig. 3 zeigt eine Anordnung von Elektrodenreihen 31a bis 31h, 32a bis 32h, 33a bis 33h und 34a bis 34h in zwei Ebenen 36, 37, die einen Kanal 39 begrenzen und in ihm aneinandergereihte Oktupol-Feldkäfige bilden. Beide Ebenen 36, 37 haben einen Abstand, der der Spaltbreite der Elektrodenreihen 31 und 32 entspricht. Ein Spacer 38 kann diesen Abstand dauerhaft fixieren. Es handelt sich um eine Anordnung, wie sie in der Technologie der Halbleiter-Hybridherstellung Anwendung findet. In den Kanal 39 wird eine Umgebungslösung 39a und eine Teilchenfraktion oder Phase 39b gegeben, die bei ausreichender Materialzugabe wie in Fig. 2 angegeben verformt und verknüpft werden kann. Während oder nach der Härtung läßt sich das geformte Band 39b kontinuierlich oder diskontinuierlich aus dem Kanal 39 entfernen.

Fig. 4 zeigt eine Oktupolanordnung 41, 42 mit jeweils vier Elektroden in 2 Ebenen (41a bis 41d und 42a bis 42d). Diese Anordnung läßt sich sehr leicht bis zu Submikrometergröße (Breite, Höhe, Abstand) der Elektroden auf Siliziumwafern herstellen. Es können alternierende oder rotierende Felder angelegt werden bis zu Frequenzen im oberen MHz-Bereich. Analog zu Fig. 1 werden Körper 43 im Reaktionsraum 44 geformt und gehärtet.

Fig. 5 verdeutlicht als Sektorschnitt den Aufbau eines

geformten Körpers, bei dem zuerst der Innenkörper 51 gebildet und verhärtet wurde (Kugel), danach mit anderer Ansteuerung eine erste Umhüllung 52 und eine weitere Hülle mit wieder anderer Geometrie 53. Diese Hülltechnik kann weiter fortgesetzt werden. Anwendungsmöglichkeiten dieser Form liegen beispielsweise in der Medikamentendosierung.

Fig. 6 zeigt eine Elektrodenanordnung 61 zum Formen eines mikrotoroiden Partikels 62 im Reaktionsraum 63. Benötigt werden die Elektroden 61a und 61b zum Formen des Ringes und die Ringelektroden 61c und 61d zu dessen Stabilisierung. Die Elektroden 61a bis 61d sind in vier parallelen Ebenen angeordnet. Bei symmetrischem Torus 62 — der zu formen ist — sind die Elektroden 61a, 61b in der Achse der Ringelektroden 61c, 61d angeordnet und abhängig von der Feldstärke und Frequenz an den Elektroden 61a, 61b ist der Abstand oberhalb der Elektrode 61c und unterhalb der Elektrode 61b gewählt.

Angesteuert wird mit Wechselspannungen.

Fig. 7 ist ein Schema, wie die Kräfte in den gezeigten Oktupolkäfigen auf die zu formenden Partikel wirken. Dargestellt ist die Mittelebene beispielsweise des Käfigs 11a, 11b, 11c, 11d der Fig. 1; ebenso könnte es aber auch ein Schritt in eine Ebene senkrecht zur Kanalerstreckung 39 der Fig. 3 sein. Die Elektroden sind in Fig. 7 mit 71—74 bezeichnet, wobei der schwarze Kern die eigentlichen Elektroden darstellt und sie umgebend Linien gleicher Kraft (Feldlinien) den Verlauf und die Richtung der auf das Partikel 75 wirkenden Kräfte veranschaulicht. Das Partikel 75 ist hier als Partikelaggregat gezeigt, das durch Zugabe weiterer Partikel 76 (an den Sternenden) wächst und in konvexen Bereich (zwischen den Sternenden) durch Krafteinwirkung geformt wird.

Die Kraftlinien schirmen die Elektroden 71—74 ab, so daß das Partikelaggregat 75 die eigentliche (metallische) Elektrode nicht berührt, also schwebend — von Kraftlinien gehalten — im Raum bzw. der Umgebungsflüssigkeit gehalten wird.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Formen von Mikropartikeln aus Flüssigkeiten, Gelen, Festkörpern oder Gasen, bei dem

- einzelne oder in Gruppen ansteuerbare Elektroden (11a, 11b, 11c, 11d, 11e, 11f; 31; 32, 33, 34; 42, 41; 61; 71, 72, 73, 74) mit einer Breite, Höhe und einem Abstand im Mikrometer- und/oder Submikrometerbereich räumlich angeordnet sind;
- die Elektroden einen mit einer Umgebungsflüssigkeit (13, 39a) füllbaren Reaktionsraum (39, 44, 63) bilden und mit variierenden elektrischen Spannungen beaufschlagt werden;
- wobei sich in der Umgebungsflüssigkeit (13, 39a) kleine Partikel (12, 21, 22, 23, 43, 62), Partikelaggregate (75) oder mindestens eine dispergierte Phase (39b) von typischen Abmessungen befinden, deren relative Dielektrizitäts-Konstante und/oder spezifische Leitfähigkeit bei gewählter elektrischer Ansteuerung geringer als die der Umgebungsflüssigkeit ist;
- die von den Elektroden (11; 31—34; 41, 42; 61; 71—74) auf die Partikel oder dispergierte Phase wirkenden Kräfte so eingestellt werden, daß die Partikel/Phase(n) in der Umgebungs-

flüssigkeit "schwebend" in ihrer Form verändert und — insbesondere während der elektrischen Ansteuerung der Elektroden — vernetzt, gehärtet oder verfestigt oder zu Homo- bzw. Hetero-Aggregaten verbunden werden.

2. Formen von Mikropartikeln nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Körper mittels einer chemischen Reaktion verfestigt wird, die insbesondere von außen über optische Anregung, Zugabe von Substanzen oder Elektropolymerisation zeitlich gesteuert wird.

3. Formen von Mikropartikeln nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Teilchen mittels einer physikalischen Veränderung, wie Abkühlen oder Kristallisation, verfestigt wird.

4. Formen von Mikropartikeln nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß zwei oder mehrere Tröpfchen verschiedener Zusammensetzung in der Art eines Mehrkomponentensystems miteinander reagieren und eine Verfestigung ergeben.

5. Formen von Mikropartikeln nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß gleichartige oder unterschiedliche Mikropartikeln in geordneter oder ungeordneter Form im Kraftfeld zu Aggregaten geformt werden und im Reaktionsraum fixiert werden.

6. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere Partikeln in verschiedenen Feldkäfigen nebeneinander gebildet werden und/oder durch Zugabe weiteren Materials miteinander unter Feldeinfluß verbunden werden.

7. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß über die Elektroden (11; 31—34; 41, 42; 61; 71—74) ein wanderndes, d.h. auch rotierendes elektrisches Feld — insbesondere hochfrequente Felder im kHz-, MHz-, GHz-Bereich — erzeugt werden.

8. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Elektroden nur partiell mit der Teilchensuspension in (direktem) Kontakt stehen und der Restbereich der Elektroden mit einer Isolierschicht bedeckt ist.

9. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Elektroden auch im Käfigbereich mit einer (isolierenden) Schicht einer Dicke im Submikrometer- oder Mikrometerbereich bedeckt sind, die es gestattet, das elektrische Feld in die Suspension auszukoppeln.

10. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß einige oder alle Elektroden (11; 31—34; 41; 42; 61; 71—74) durch elektronische Bauelemente, wie Transistoren oder Dioden, ersetzt sind oder angesteuert werden.

11. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die 3-dimensionale Anordnung der Elektroden (11; 31; 41; 61; 71), Zuführungskanal (39) und Reaktionsraum (13, 44) mit den Technologien der Halbleiterstrukturierung erzeugt werden.

12. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß nacheinander Material gleicher oder unterschiedlicher Zusammensetzung in den Reaktionsraum (13, 44) gegeben und dem bereits gebildeten und/oder verfestigten Körper (21, 22, 23; 75) angefügt wird, bzw. diesen ein oder mehrfach umhüllt (51, 52, 53).

13. Formen von Mikropartikeln nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß jeweils während oder nach der erneuten Materialzugabe die Ansteuerung der Elektroden geändert wird und somit die aufgebrachte Schicht eine andere Hüllform (52, 53) als der Grundkörper (51) annimmt.
14. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß in den formbaren Grundkörper (51) Festkörper, Tropfen, lebende Zellen oder gasgefüllte Hohlräume eingefügt werden oder an seiner Oberfläche anhaften.
15. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der geformte Körper (12, 21—23; 39c, 39b) nur partiell, insbesondere oberflächlich, verfestigt wird.
16. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß soviel Material zugegeben wird oder die Elektroden so angesteuert werden, daß der geformte Körper (75, 76) aus dem eigentlichen Reaktionsraum (13, 44), der von den vorderen Bereichen der Elektroden (71—74) festgelegt wird, herausragt.
17. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß der geformte Körper (12) nicht vollständig im Feld der Elektroden (11) verfestigt wird, um ihn über elastische und/oder plastische Deformation aus dem Reaktionsraum (13, 44) entfernen zu können, und außerhalb weiteren Bearbeitungen und/oder Verfestigungen unterworfen wird.
18. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß eine Gasblase durch Zugabe einer weiteren Phase umhüllt und stabilisiert wird.
19. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 18, bei dem
- a) lebende, sich im Feldkäfig teilende und wachsende, immobilisierte oder tote Zellen zu Aggregaten über Oberflächenbindungen verbunden werden; oder
 - b) lebende Zellen mit einer weiteren oder mehreren Phasen zu einem Aggregat verbunden oder umhüllt werden, wobei insbesondere die Umhüllung partiell sehr dünn, für kleinste Moleküle permeabel oder (sogar) durchbrochen ist.
20. Verwendung von (geformten) Mikropartikeln als Implantat in Bioreaktoren, extrakorporalen Systemen oder als pharmakologisches Depotpräparat.
21. Verwendung von Viren oder Makromolekülen zur elektrodenbeeinflussten Formung von Aggregaten.
22. Verwendung von geformten Mikropartikeln als pharmakologische Dosiersystem (komplette Mikrotablette oder -pille oder Bestandteil davon).
23. Verwendung von — nach Anspruch 1 bis 19 geformten — Mikropartikeln aus Flüssigkeiten, Gelen, Festkörpern oder Gasen als Farben-Pigment.
24. Verfahren zum Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Formgebung in Umgebungslösungen erfolgt, die bei Temperaturen unter 0°C und über 100°C flüssig sind.
25. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24, dadurch gekennzeichnet, daß

die einzelnen Umgebungslösungen über Mikrokanäle in den Reaktionsraum (39, 44) und aus ihm herausgeführt werden.

26. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24, 25, dadurch gekennzeichnet, daß Mikropartikel für Mikropartikel zu einer Kette (39a, 39c) vorgegebbarer Länge verbunden werden.

27. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikeln schalenförmig und/oder kompartmentiert sind und/oder kleiner oder gleichgroß wie Zellen des Blutes sind, deren Geometrie oder spezielle Eigenschaften nachbilden und/oder in die Blutbahn, den Verdauungstrakt oder ähnliches injiziert werden und/oder sich dort nach Minuten bis Tagen auflösen oder eine biologische Funktion übernehmen.

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 27, bei dem die geformten Mikropartikeln asymmetrisch und/oder durchbrochen gestaltet werden.

29. Verfahren zum Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß die geformten Partikeln durch einen oder mehrere Feldimpulse, appliziert über zwei oder mehrere Elektroden während oder nach der Härtung verformt und/oder dielektrisch durchgeschlagen werden.

30. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß eine Flüssigkeit verwendet wird, die sich erst im Reaktionsraum entmischt und/oder in verschiedene Phasen zerfällt.

31. Formen von Mikropartikeln aus Flüssigkeiten, Gelen, Festkörpern oder Gasen nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß die Entmischung über die Elektroden induziert wird, z. B. durch Ultraschall oder elektrische Felder.

32. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß zeitweise oder durchgängig bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck geformt wird.

33. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß ein geformter Körper durch Zugabe von Material, Abätzen oder Ablatieren auf eine definierte Masse gebracht wird.

34. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß durch zusätzliche Kräfte, z. B. eine Flüssigkeitsströmung, der Körper weiter deformiert wird.

35. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 34, dadurch gekennzeichnet, daß während des Formungs- und/oder des Verfestigungsprozesses die Umgebungslösung verändert oder ausgetauscht wird.

36. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 35, dadurch gekennzeichnet, daß geformte und weitere Partikeln über die Elektrodenansteuerung orientiert, positioniert und in vorgegebener Form aggregiert und verfestigt werden.

37. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 37, dadurch gekennzeichnet, daß den Wechselsignalen zur Elektrodenansteuerung Gleichspannungsanteile überlagert werden, und/oder sie während der Formung und/oder Verfestigung zeitweise abgeschaltet werden (Intervall-

steuerung).

38. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 37, dadurch gekennzeichnet, daß das Teilchen von außen oder durch die Elektrodenansteuerung zum Schwingen gebracht wird und in diesem Zustand verfestigt wird. 5

39. Vorrichtung zum Formen von Mikropartikeln aus Flüssigkeiten, Gelen, Festkörpern oder Gasen, dadurch gekennzeichnet, daß eine langgestreckte Reaktionskammer (13, 39, 44, 63) zur Erzeugung 10 bandförmiger, auch gebogener, gewellter oder mit Durchbrüchen versehener Mikrogebilde (39a, 39b), wobei entlang der Reaktionskammer (39) eine Mehrzahl von elektrisch aktivierbaren Elektroden-Mehrpolen (31a, 32a, 33a, 34a) angeordnet sind, deren jeweilige Elektroden in einer Ebene senkrecht zur langgestreckten Kammer (39) angeordnet sind. 15

40. Vorrichtung nach Anspruch 39, bei der entlang der Erstreckung der Reaktionskammer (13, 39, 44, 63) auf mindestens zwei Seiten davon Elektroden- 20 gebilde (31, 32; 31, 33; 33, 34; 34, 32) im Submikrometerbereich vorgesehen sind.

41. Vorrichtung nach Anspruch 39 oder 40, bei der jeder (aufgereichte) Elektroden-Mehrpol ein Quadripol ist. 25

42. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 39 bis 41, bei der mehr als zwei Elektroden-Mehrpole aneinandergereiht sind.

Hierzu 5 Seite(n) Zeichnungen

30

35

40

45

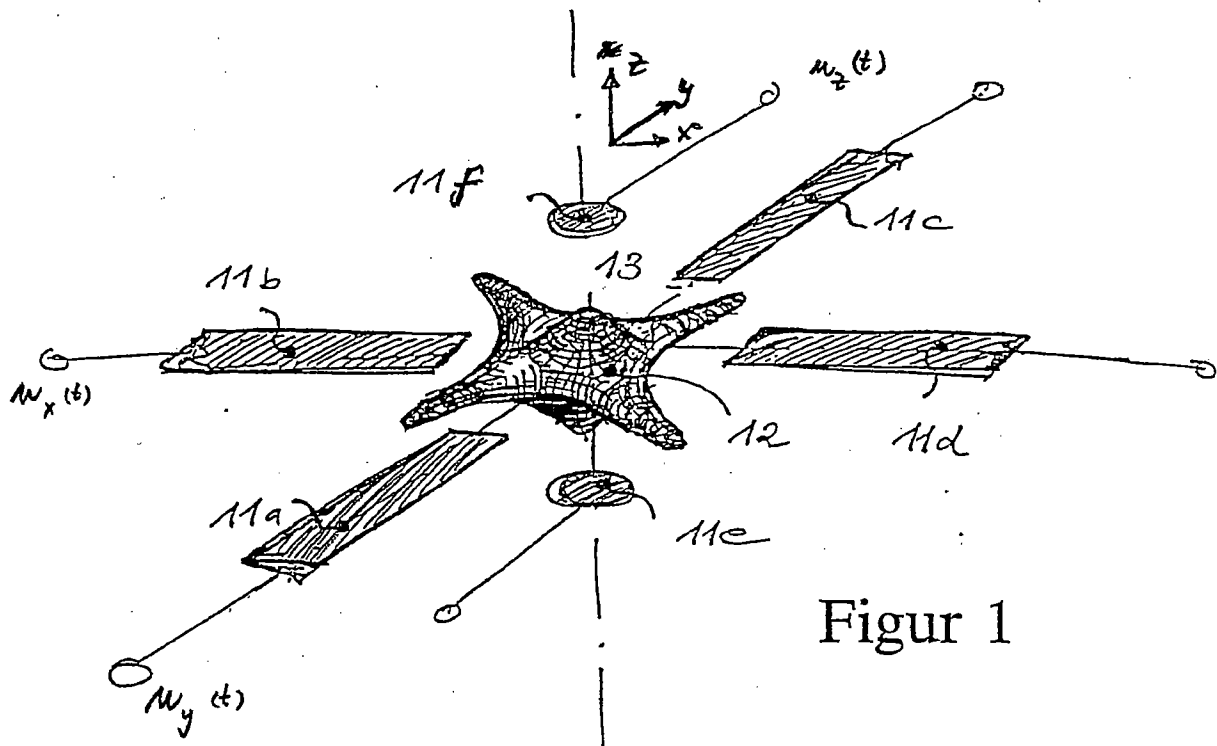
50

55

60

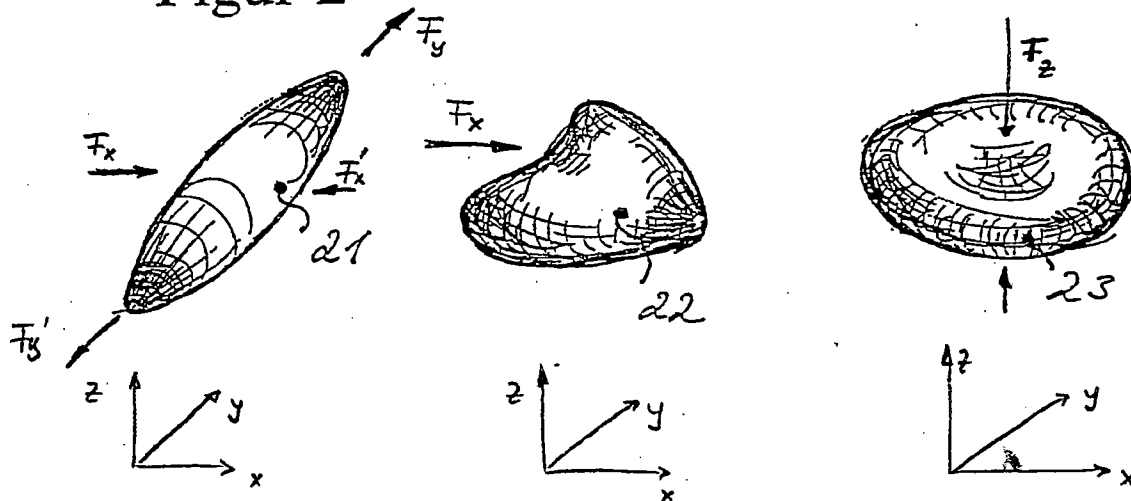
65

- Leerseite -

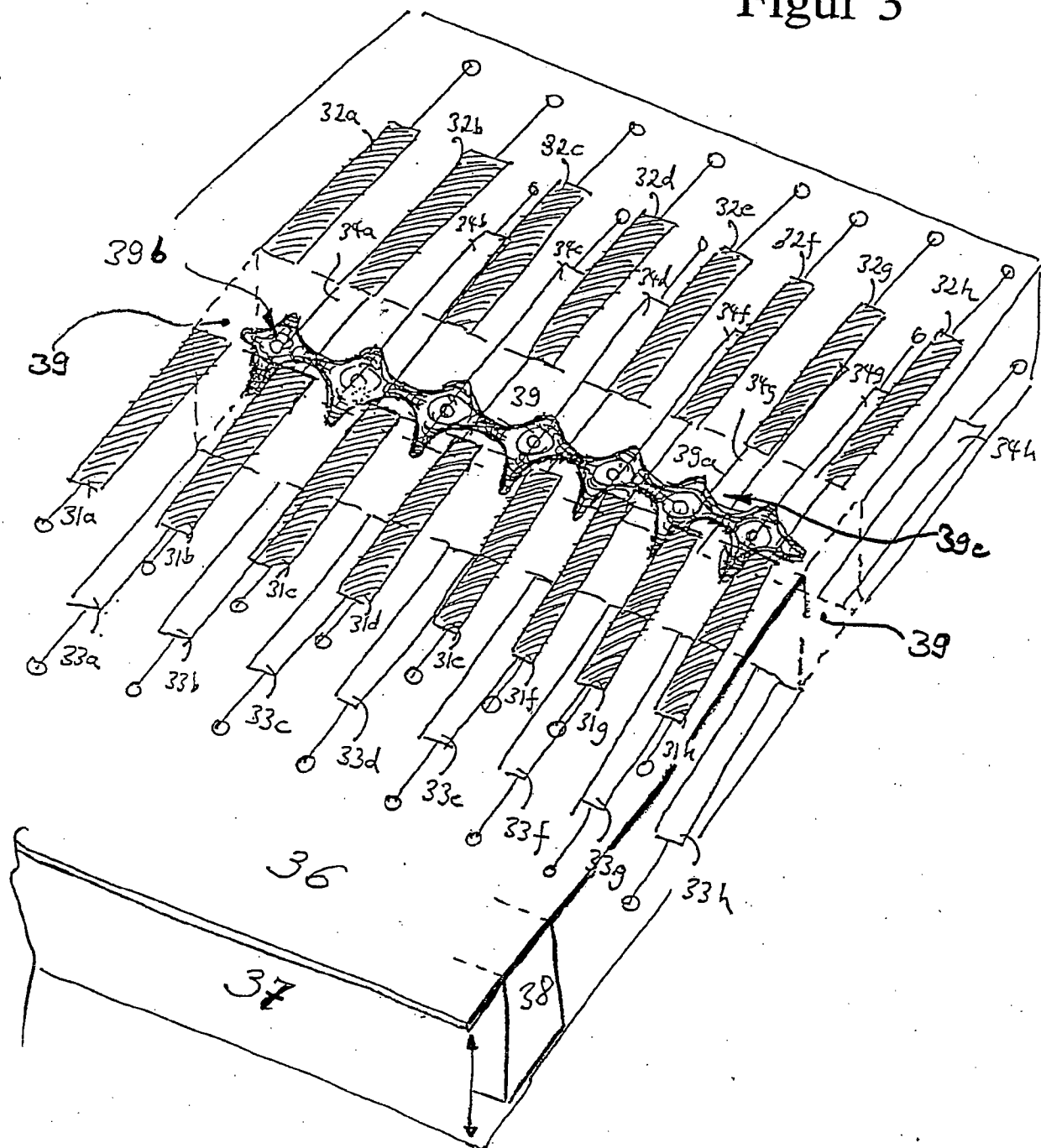


Figur 1

Figur 2



Figur 3



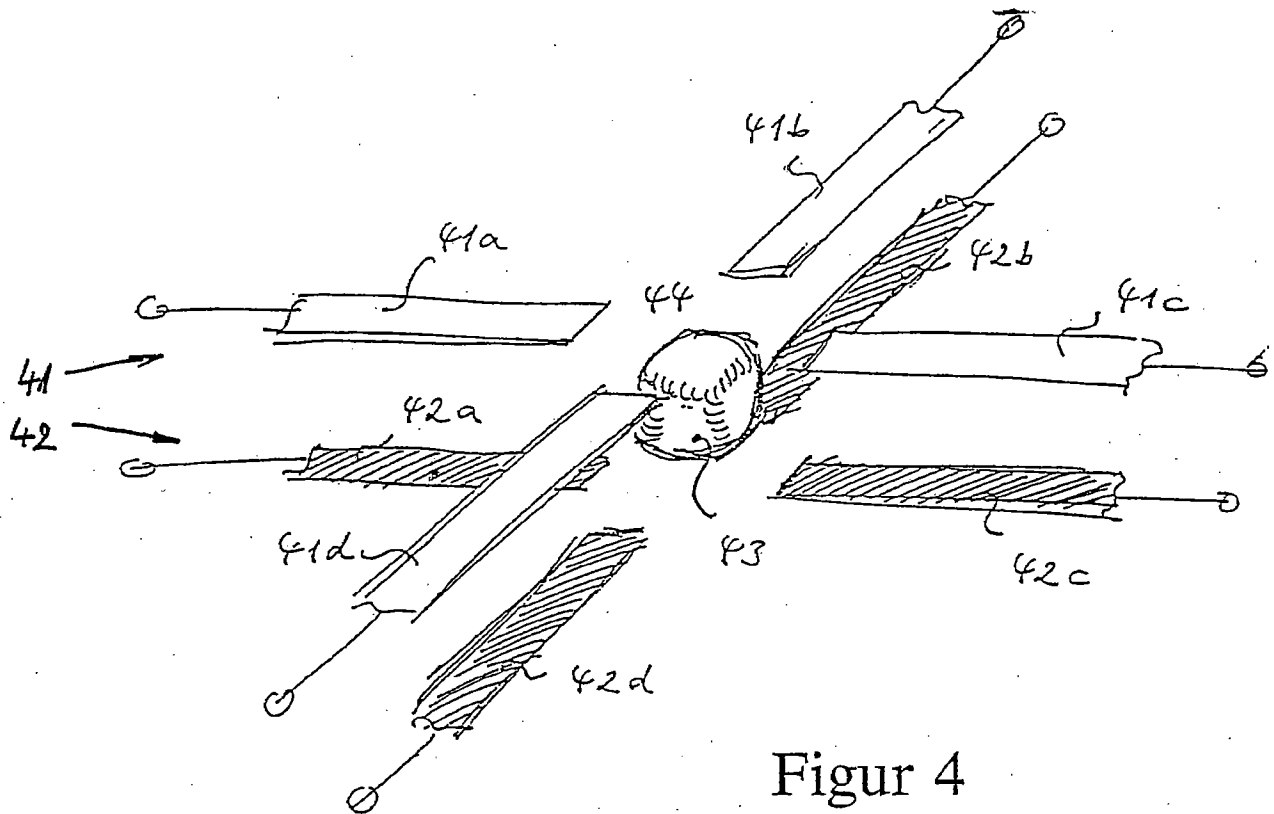
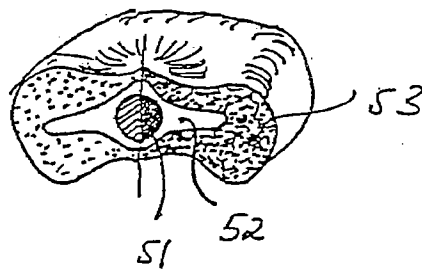
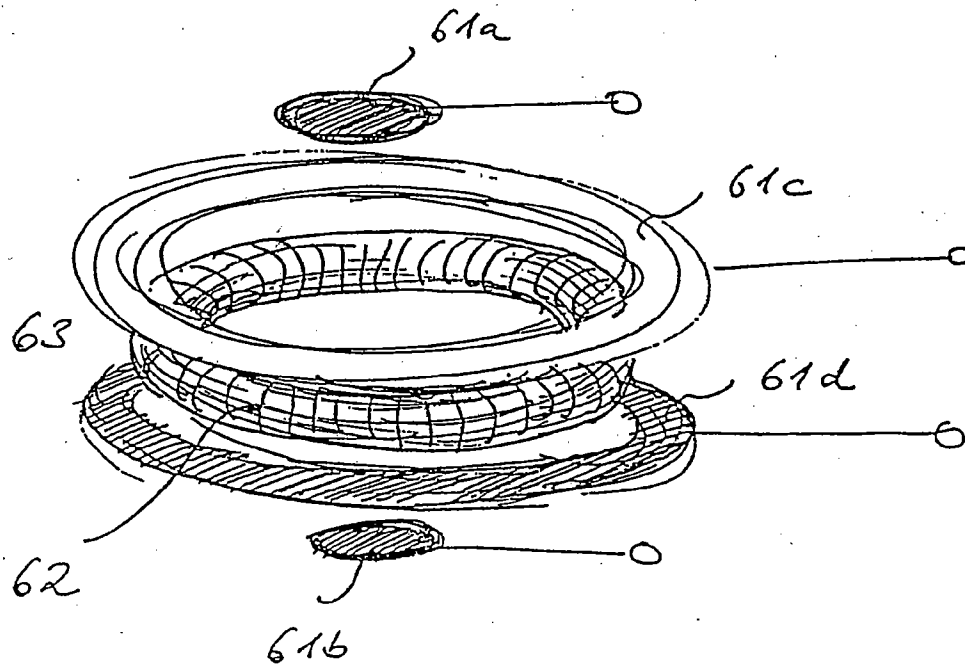


Figure 5





Figur 6

Figur 7

